

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/16716>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Voordracht gehouden in de gewone vergadering van de Afdeling Natuurkunde der Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen op 25 januari 1993

DE EVOLUTIE VAN DE CALCIUMREGULATIE BIJ VERTEBRATEN

S.E. Wendelaar Bonga

De wijze waarop de opname van calcium en de distributie ervan in het lichaam wordt gereguleerd verschilt sterk tussen in het water en op het land levende vertebraten. Het water vormt een vrijwel onuitputtelijke bron voor dieren die over kieuwen beschikken. Landdieren zijn aangewezen op het vaak beperkt aanwezige calcium in het voedsel. Er is bij deze dieren in de loop van de evolutie een uiterst complex regulatiesysteem tot stand gekomen, als aanpassing aan het leven buiten het water.

Eén van de meest ingrijpende gebeurtenissen in de evolutie van de gewervelde dieren vormt de overgang van het water naar het land. Deze overgang viel waarschijnlijk samen met het ontstaan van de eerste amfibieën uit vertegenwoordigers behorend tot de vissen, ongeveer vierhonderd miljoen jaren geleden (aan het eind van het Devoon). Een vergelijking van de huidige amfibieën en andere landvertebraten met de vissen leert dat deze overgang waarschijnlijk gepaard is gegaan met morfologische en fysiologische veranderingen van ondermeer het huidoppervlak (sterke verhoorning van de huid), de uitwendige zintuigen (bijvoorbeeld de sterke ontwikkeling van het gehoororgaan), de ademhalingsorganen (overgang van kieuw naar longademhaling) en van de waterhuishouding (de ontwikkeling van de nieren tot watersparende organen). Minder bekend is dat ook het calciummetabolisme en de hormonale regulatie ervan aanzienlijke verschillen laten zien tussen de aquatische en de terrestrische vertebraten.

Calcium is een uiterst belangrijk element voor organismen. Voor de vertebraten is niet alleen calcium onmisbaar voor de opbouw en instandhouding van het skelet en voor vele fysiologische processen zoals spiercontractie, prikkelgeleiding in het zenuwstelsel, maar ook behoren calciumionen tot de belangrijkste intracellulaire

boodschappers. Veel cellulaire processen worden gereguleerd door tijdelijke veranderingen in de intracellulaire calciumconcentratie. Het is daarom voor het goed functioneren van dierlijke organismen van veel belang dat het gehalte aan calciumionen van de extracellulaire vloeistof, in het bijzonder van het bloed, wordt gereguleerd binnen nauwe grenzen.

Bij de landvertebraten wordt calcium uitsluitend opgenomen uit de darm. Het calcium komt de darmcellen binnen via calciumkanalen in de apicale celmembraan en wordt uit deze cellen naar het bloed getransporteerd via calciumpompen (m.n. Ca-ATPases met een hoge affiniteit voor calcium). Dit proces wordt gereguleerd door het parathyroid hormoon (PTH), dat wordt gevormd door de glandula parathyroidea, de bijnierschilddklieren. Bij dit transport vervult een vitamine-D derivaat, het 1,25-dihydroxyvitamine-D₃, een belangrijke rol. De opname van calcium uit de darm vindt vooral plaats vlak na een maaltijd. Dit is een periodiek proces en uiteraard afhankelijk van de aanwezigheid van calcium in het voedsel. Zodra door de opname van calcium de concentratie van calciumionen in het bloed te hoog dreigt te worden vindt de afzetting plaats van calcium in het bot, onder invloed van een ander calciumregulerend hormoon, het calcitonine. Dit hormoon, dat wordt gevormd door speciale cellen die bij de zoogdieren in de schildklieren zijn gelegen en bij de lagere dieren in speciale orgaantjes, de ultimobranchiale klieren, komt bij vrijwel alle vertebraten voor. Wanneer bij de landdieren het calciumgehalte van het bloed te laag dreigt te worden, bijvoorbeeld doordat via de nieren calcium verloren gaat en de vervangende aanvoer vanuit de darm onvoldoende is, wordt onder invloed van het PTH weer calcium vrijgemaakt uit het bot (fig. 1).

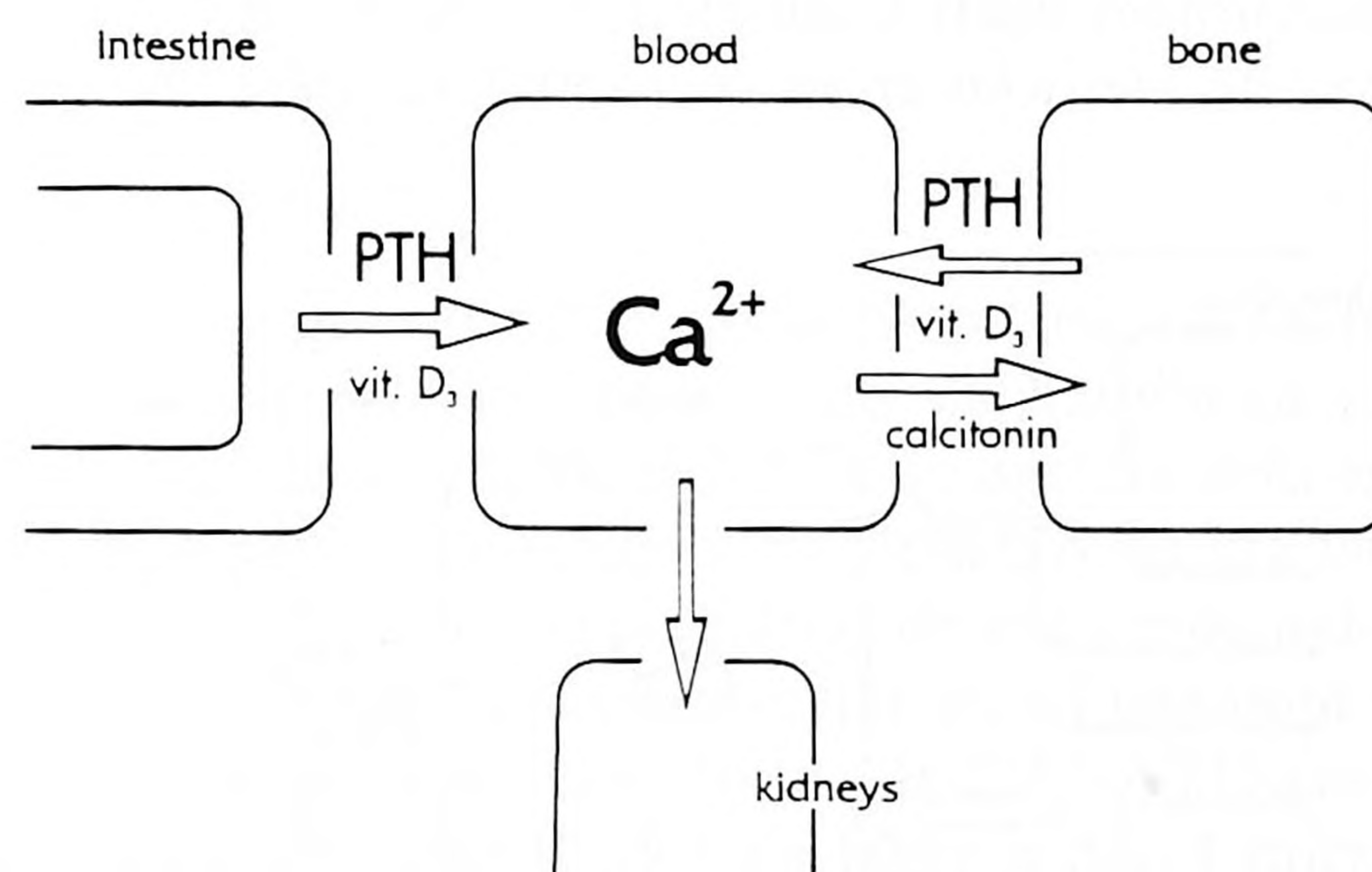


Fig. 1. Schematische weergave van de regulatie van de calciumconcentratie van het bloed bij terrestrische vertebraten; PTH houdt deze concentratie constant door stimulering van de opname uit de darm en het vrijmaken van calcium uit het beenweefsel; ook beperkt het de verliezen van calcium via de urine (niet aangegeven); calcitonine verzorgt de afzetting van calcium in het beenweefsel; PTH stimuleert de produktie van 1,25-dihydroxyvitamine-D₃ dat nodig is voor de opname van calcium uit de darm en voor de mobilisatie van calcium uit het beenweefsel.

Het skelet fungeert dus bij de landdieren als opslagplaats voor calcium. Door de wisselvallige beschikbaarheid van calcium in het dieet is calcium een stof waar land-

dieren gewoonlijk erg zuinig mee om moeten gaan [1].

Gegeven het grote belang van PTH bij de calciumregulatie voor landdieren, is het in eerste instantie verrassend te moeten constateren dat dit hormoon ontbreekt bij de aquatische vertebraten: het wordt niet alleen niet aangetroffen bij de vissen, maar ook niet bij een deel van de amfibieën. Het is veelzeggend dat het PTH juist ontbreekt bij de meeste vertegenwoordigers van de amfibieën die vrijwel uitsluitend in het water leven, zoals de salamanderachtigen. Bij kikkers en padden, dieren die een belangrijk deel van hun leven op het land doorbrengen is PTH wel aanwezig. Dit hormoon lijkt dus een typische aanpassing aan het landleven. Onderzoek naar een hormoon dat de rol van PTH bij vissen zou kunnen vervullen - een hormoon dat de opname van calcium stimuleert en ervoor zorgt dat het calciumgehalte in het bloed op peil blijft - had uiteindelijk geen resultaat. Wel bleek hieruit dat vertegenwoordigers van de grootste groep van de vissen, de beenvissen, beschikken over een hormoon dat een even centrale functie bij de calciumregulatie bleek te hebben als PTH bij de landvertebraten: het stanniocalcine. Tot nu toe is geen structurele verwantschap met enig ander dierlijk hormoon gevonden. Het belangrijkste effect van stanniocalcine is vergelijkbaar met dat van PTH - het handhaven van de calciumconcentratie van het bloed binnen nauwe grenzen - maar de wijze waarop dit wordt bereikt is geheel tegenovergesteld: stanniocalcine stimuleert de calciumopname niet maar werkt juist als een rem. Ook blijkt het hormoon niet in staat te zijn om, zoals PTH, calcium te mobiliseren uit het bot. Sterker nog, het ingenieuze celsysteem in het bot dat bij de terrestrische vertebraten calcium vrijmaakt onder invloed van PTH ontbreekt geheel bij de aquatische vertebraten [1].

Hoe wordt het calciummetabolisme bij vissen dan wel gereguleerd? Onderzoek met radioactieve calcium-isotopen heeft laten zien dat bij vissen het calcium het lichaam vooral binnenkomt via de kieuwen en in veel mindere mate via de darm (fig. 2).

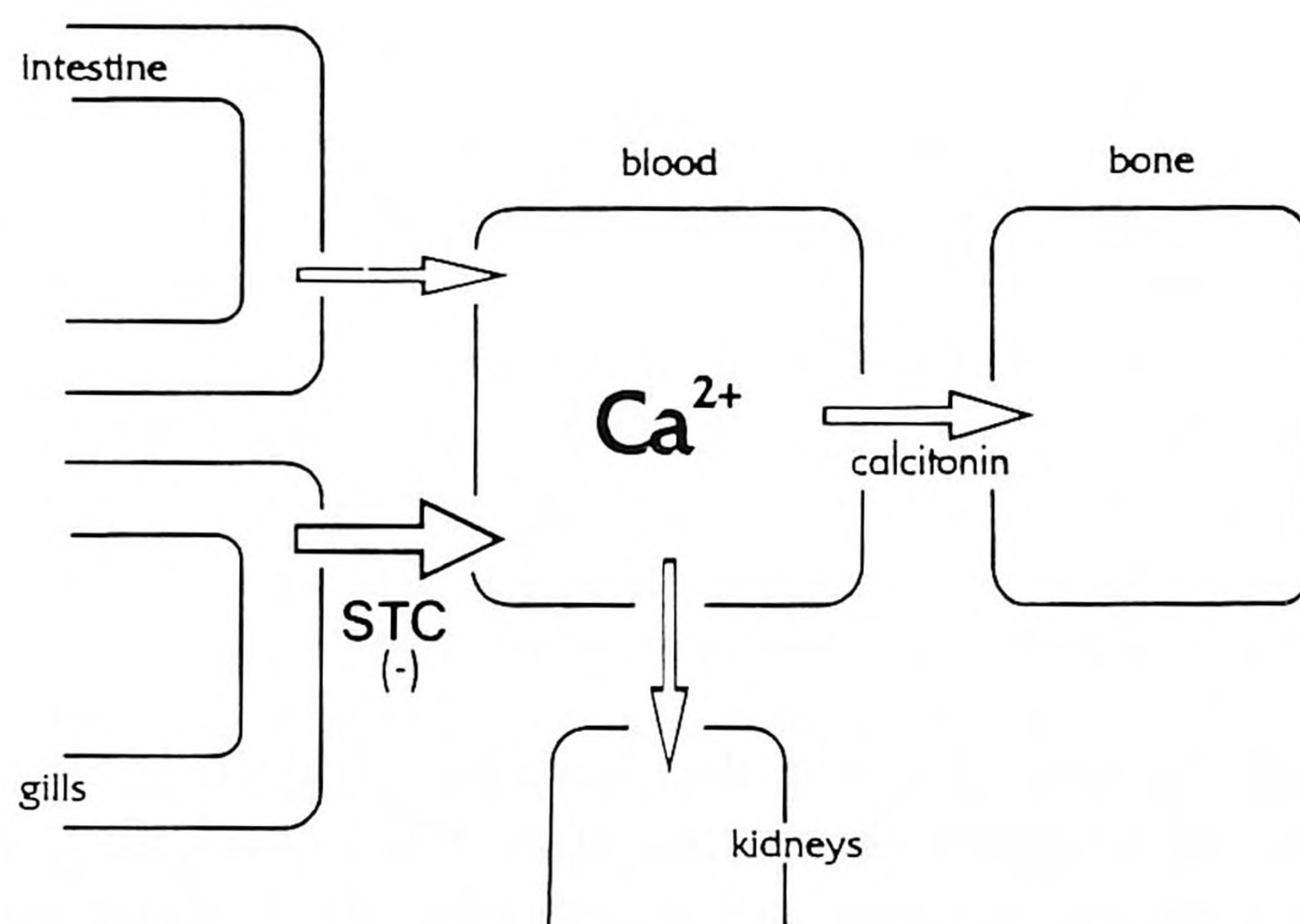


Fig. 2. Schematische weergave van de regulatie van de calciumconcentratie van het bloed bij beenvissen. Het stanniocalcine (STC) houdt deze concentratie constant door de toevoer van calcium vanuit het water (en indien nodig uit de darm) te reguleren via remming van de entree van calcium in de kieuwen darmcellen (-); een teveel aan calcium in het bloed kan eventueel worden weggewerkt via excretie door de nieren, een proces dat mogelijk ook wordt geregeld door STC (dit is niet aangegeven). Calcitonine stimuleert de afzetting van calcium in het skelet tijdens de groei.

Het water en dus niet het voedsel is de belangrijkste bron. Dit geldt niet alleen voor zeewater, dat veel calcium bevat, maar ook voor zoetwater. De functie van de kieuwen is dus niet beperkt tot de ademhaling in het water: deze organen zijn ook verantwoordelijk voor de opname van één van de belangrijkste bouwstoffen. Kieuwen bezitten daarvoor speciale cellen, de ionocyten. De wijze waarop de calciumopname plaatsvindt is de afgelopen jaren duidelijk geworden. Calcium komt de cel binnen door calciumkanalen en wordt vanuit de cel naar het bloed gepompt, zoals is weergegeven in fig. 3.

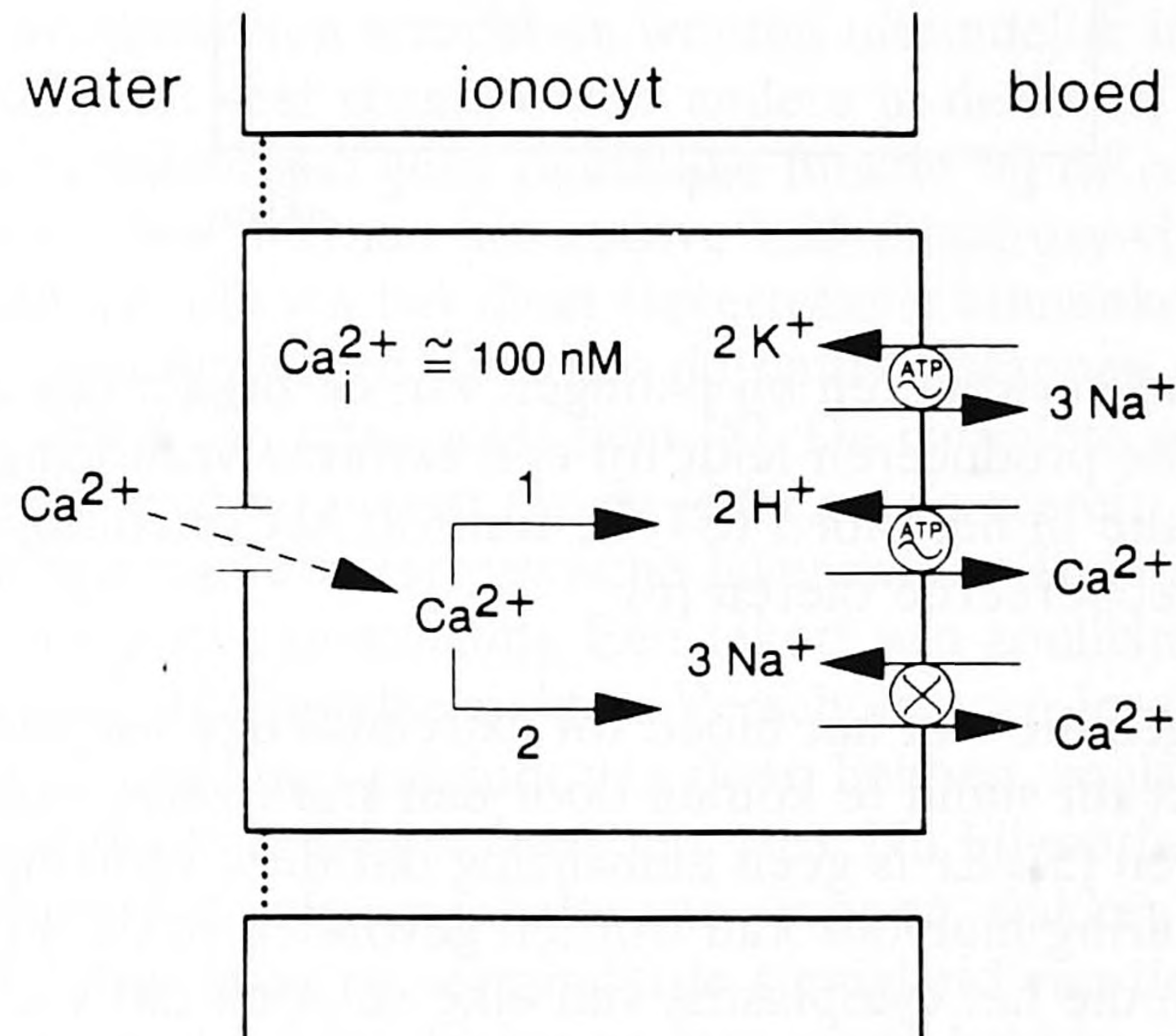


Fig. 3. Schematische weergave van het calcium-opname mechanisme in de ionocyten in de kieuwen van beenvissen; calciumionen uit het water komen de cellen binnen via calciumkanalen in de apicale celmembraan, daarbij gedreven door een zeer gunstige electrochemische gradient. Het hormoon stanniocalcine reguleert de entree door de calciumkanalen te sluiten. De calciumionen worden uit de cel naar het bloed gepompt via calciumpompen in de basolaterale celmembraan (route 1; Ca^{2+} -ATPases met een half-maximale activiteit bij een $[\text{Ca}^{2+}]$ die lager is dan 1 micromolair); daarnaast zijn $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange carriers aangetoond (route 2) die waarschijnlijk veel minder belangrijk zijn dan de Ca^{2+} -ATPases; deze carriers worden gedreven door een Na^+ -gradient die wordt gehandhaafd door Na^+/K^+ -ATPase-activiteit [2,3].

De opname van calcium wordt gereguleerd door stanniocalcine, dat een remmend effect heeft. Dat blijkt wanneer de orgaantjes die verantwoordelijk zijn voor de produktie ervan (deze zijn gelegen in de nieren) operatief worden verwijderd (fig. 4).

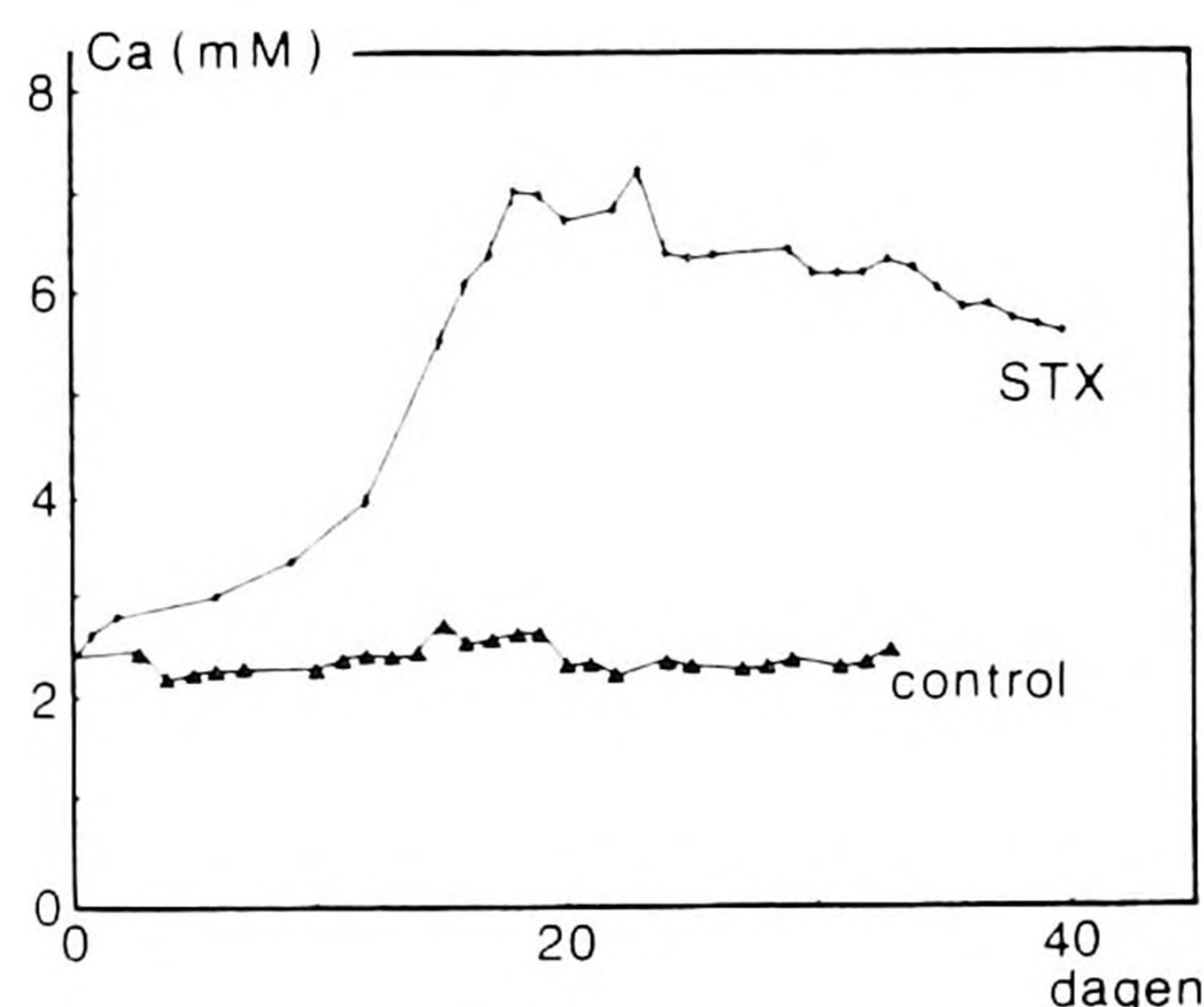


Fig. 4. Het operatief verwijderen bij palingen van de orgaantjes die het hormoon stanniocalcine produceren leidt tot een extreme verhoging van het calciumgehalte in het bloed (STX); control: het calciumgehalte in het bloed van schijn-geopereerde dieren [6].

Dan stijgt het calciumgehalte van het bloed tot extreem hoge waarden [4]. Dit verrassende effect blijkt tot stand te komen door een sterk verhoogde opname van calcium door de kieuwen [5]. Er is geen aanwijzing dat deze opname hormonaal wordt gestimuleerd. De verklaring hiervoor kan worden gevonden in de uiterst lage concentratie van calciumionen die het cytoplasma van elke cel, ook dat van de calciumtransporterende cellen van de kieuwen, kenmerkt. Deze concentratie is meer dan duizendmaal lager dan die van het water. Dit impliceert dat calcium vanuit het water deze cellen kan binnenstromen, zolang tenminste de calciumkanalen in de apicale membraan van deze cellen openstaan. Het stanniocalcine is waarschijnlijk werkzaam als een calciumkanaal-blokkerende factor. Wanneer het calciumgehalte in het cytoplasma een drempel overschrijdt verandert het calmoduline, een eiwit dat in het cytoplasma aanwezig is als een soort calciumsensor, van structuur. Het bindt vervolgens aan de calciumpompen en activeert deze moleculen, waardoor het calcium naar het bloed wordt gepompt. Door dit fraaie mechanisme loopt het calcium als het ware vrij het dier in, tenzij de toevloed wordt afgeremd door stanniocalcine. Dit impliceert dat vissen, in tegenstelling tot de landvertebraten, onder normale omstandigheden vrijwel nooit met een calciumtekort worden geconfronteerd. Helaas zijn kieuwen door hun fragiele bouw erg kwetsbaar voor waterverontreiniging. Dit geldt vooral ook voor het mechanisme voor het calciumtransport, dat gemakkelijk wordt beschadigd door waterverzuuring en giftige stoffen. De calciumpompen zijn bijvoorbeeld extreem gevoelig voor cadmium [7].

Aangezien de ionocyten voorkomen in de kieuwen van de meest primitieve vissen (Agnatha, de kaakloze vissen) mag worden aangenomen dat het calciumtransportmechanisme van vissen heel vroeg in de evolutie van de vissen is ontstaan. Tot de problemen waarmee de eerste landdieren werden geconfronteerd behoorde naar alle waarschijnlijkheid dan ook de continue dreiging van een tekort aan calcium, zoals dat ook nu nog bij landdieren het geval is. Bij deze dieren zijn veelomvattende mechanismen ontstaan als adaptaties aan de situatie op het land: een efficiënt opnamestelsel voor de calciumopname in de darm, mechanismen om het verlies aan calcium

via de nieren te beperken, de ontwikkeling van het skelet tot een belangrijk depot voor de tijdelijke opslag van calcium, en een complex hormonaal controlesysteem. Dit laatste omvat het verschijnen van een nieuw type endocriene klier, de bijschildklier, een nieuw type hormoon, het PTH, en veranderingen in de functies van twee hormonale factoren, die ook bij de vissen al aanwezig zijn: het calcitonine en het 1,25-dihydroxy-vitamine D₃. Dit vitamine, onmisbaar voor de calciumstofwisseling in het bot, heeft een interessante geschiedenis. Vitamine-D-achtige stoffen worden veel geproduceerd door ééncellige plankton-organismen die voorkomen in de bovenste waterlaag van de oceanen. Doordat deze verbindingen ultraviolet licht absorberen beschermen zij het plankton tegen stralingsschade. Op deze wijze komen vitamine-D verbindingen in de voedselketen terecht en worden uiteindelijk in hoge concentraties in de vetrijke weefsels van veel vissen, onder andere in de lever, aangetroffen. Bij vissen hebben deze verbindingen geen duidelijke functie bij de calciumregulatie. Bij landdieren echter wel: deze vormen het actieve 1,25 dihydroxy-vitamine-D₃ uit vitamine-D verbindingen, die via het dieet (levertraan!) binnenkomen of door de dieren zelf worden gesynthetiseerd. Eén van de syntheseschappen hiervoor vindt plaats in de huid, onder invloed van ultraviolet licht [8]. De complete synthese route van deze stof, die naast de huid nog voert via de lever en de nieren, moet ook worden gezien als een adaptatie aan een terrestrische levenswijze. Toch dreigt voor landdieren nog voortdurend een tekort aan calcium. Een tekort aan zonlicht kan skeletmisvorming tot gevolg hebben (Engelse ziekte). Verschuivingen in de balans van hormonen die slechts zijdelings met calcium van doen hebben, zoals de geslachtshormonen, kunnen tot ontkalking leiden (osteoporose). Nu bijvoorbeeld in verzuurde bossen op de Veluwe het calciumgehalte van wormen, slakken en rupsen daalt, komt dit onmiddellijk tot uiting in verminderde stevigheid van de eischalen en het beendergestel van vogels die deze dieren op hun menu hebben staan. Dus ondanks de complexe adaptaties, of deels juist als gevolg van de grote complexiteit ervan, verkeert de calciumbalans van de landvertebraten nog steeds in een wankel evenwicht.

Literatuur

1. S.E. Wendelaar Bonga en P.K.T. Pang, *Int. Rev. Cytol.* 128 (1991) 139
2. G. Flik, J.H. van Rijs en S.E. Wendelaar Bonga, *J. Exp. Biol.* 119 (1985) 335
3. G. Flik, T.J.M. Schoenmakers, J.A. Groot, C.H. van Os en S.E. Wendelaar Bonga, *J. Membrane Biol.* 113 (1990) 13
4. R.G.J.M. Hanssen, F.P.J.G. Lafeber, G. Flik en S.E. Wendelaar Bonga, *J. Exp. Biol.* 141 (1989) 177
5. F.P.J.G. Lafeber, G. Flik, S.E. Wendelaar Bonga, S. Perry, *Am. J. Physiol.* 254 (1988) R891
6. R.G.J.M. Hanssen, diss. Nijmegen, 1991
7. P.M. Verbost, G. Flik, P.K.T. Pang, R.A.C. Lock en S.E. Wendelaar Bonga, *J. Biol. Chem.* 64 (1989) 5613

8. M.F. Holick, in: Vertebrate Endocrinology: fundamentals and biomedical implications, vol. 3 (Eds: P.K.T. Pang and M.P. Schreibman), Academic Press, San Diego, 1989, 7-43